UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Associação do polimorfismo da ECA e variáveis fisiológicas
determinantes da aptidão aeróbia

SALOMÃO BUENO DE CAMARGO SILVA

São Paulo

2015

SALOMÃO BUENO DE CAMARGO SILVA

Associação do polimorfismo da ECA e variáveis fisiológicas
determinantes da aptidão aeróbia

Dissertação apresentado à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo como pré-requisito para obtenção do título de mestre em Educação Física.

Área de concentração: Estudos do Esporte

Orientador: Prof. Dr. Rômulo Cássio de Moraes Bertuzzi

São Paulo

2015

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: BUENO, Salomão.

Título: Associação do polimorfismo da ECA e variáveis fisiológicas determinantes da aptidão aeróbia.

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a Deus por ter me dado saúde para seguir no processo.

Gostaria de agradecer em especial ao meu orientador, Prof. Dr. Rômulo Cassio de Moraes Bertuzzi, por todos os ensinamentos, direcionamentos, paciência e a essencial contribuição para minha formação acadêmica.

A todos os professores doutores que colaboraram de alguma forma com esse projeto, mas em especial os professores, Adriano Lima-Silva e Gustavo Gomes de Araújo, pelas significativas contribuições no processo de qualificação e defesa.

Aos meus companheiros de grupo de estudo, Mayra Damasceno, Marcos Cavalcante, Carlos Rafael, Rodrigo Urso, Rogério Carvalho, Roberto Casanova, Renata Silva, Patrícia Couto, Rafael Azevedo. Em especial, gostaria de agradecer ao Leonardo Alves Pasqua, pela contribuição significativa nesse trabalho, pelas conversas no momento do café e por todas as risadas durante esses anos.

Aos meus companheiros pertencentes a outros grupos: Úrsula Júlio, Valéria Panissa, João Paulo Lopez, Bráulio Henrique, Saulo Gil, Lucas Tavares, Felipe Hardt e Edson Degaki. Não poderia deixar de agradecer ao João Paulo Guilherme, pela paciência e pelos ensinamentos em genética nesses anos de mestrado. Aos meu queridos amigos da pós Graduação: Márcio, Ilza e Mari.

Aos laboratórios e seus respectivos responsáveis que contribuíram para o processo de coleta desse projeto: ao Laboratório de Investigação em Oftalmologia – LIM 33, a seu coordenador e em especial a pesquisadora Dr. Monique Matsuda; ao Laboratório de Determinantes Energéticas de Desempenho Esportivo – LADESP, a seu coordenador e técnico; ao Laboratório da Adaptação ao treinamento de Força e seus coordenadores; ao Laboratório de Nutrição e Metabolismo da Atividade Motora e seus coordenadores.

A todos os 150 voluntários que contribuíram voluntariamente para esse trabalho.

Por ultimo, mas não menos importante, aos meus familiares: ao meu pai Waldir e minha mãe Bernadete que me deram a vida, a educação e mesmo distantes, sempre torceram por min em todos os momentos. Aos meus irmãos Leonardo e Estevão por ser o motivo da minha alegria durante aos momentos de folga. A minha avó Maria Bosniac, por todos esses dez anos de convivência, paciência e amor. E a minha namorada Luciana Iodice, por ser meu amor, minha companheira, amiga e por estar ao meu lado durante esse processo.

RESUMO

BUENO, S. Associação do polimorfismo da ECA e variáveis fisiológicas determinantes da aptidão aeróbia. 2015. Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

O consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{máx}}$), o limiar ventilatório (LV), ponto de compensação respiratória (PCR) e a economia de corrida (EC) são importantes variáveis fisiológicas associadas com a aptidão aeróbia em corrida. Acredita-se que o polimorfismo da enzima conversora de angiotensina (ECA) possa estar influenciando nos valores dessas variáveis. Contudo, essa relação causal não tem sido amplamente estudada durante a corrida. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi investigar a associação entre os genótipos da ECA e o $\dot{V}O_{2\text{máx}}$, LV, PCR e EC mensuradas durante a corrida em esteira. Cento e cinquenta ($n = 150$) voluntários fisicamente ativos realizaram os seguintes testes: a) teste incremental máximo para determinação do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$, LV e PCR; b) dois testes de velocidade constante (10 km/h e 12 km/h) em esteira para determinação da EC. Os genótipos apresentaram a frequência de: II = 21 %; ID = 52% e DD = 27%. Os resultados apresentaram uma tendência dos indivíduos com o genótipo II apresentarem maiores valores do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ ($p = 0.08$), bem como a análise do efeito prático apresentou um possível efeito benéfico desse genótipo. No entanto, não foi constatada diferença entre os valores do LV, PCR, e EC entre os indivíduos. Esses resultados sugerem que o genótipo II da ECA pode estar influenciando nos valores da variável máxima relacionada com o consumo de oxigênio.

Palavras-chaves: genética, consumo máximo de oxigênio, limiares ventilatórios, economia de corrida.

ABSTRACT

BUENO, S. Association of the ACE polymorphism and physiological variables correlated with aerobic fitness. 2015. Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

The maximal oxygen uptake (VO_2max), ventilatory threshold (VT), respiratory compensation point (RCP), and running economy (RE) are important variables associated with running aerobic fitness. However, the influence of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) polymorphism on these variables determined in running has not been largely investigated. Therefore, the present study aimed to investigate the relationship between ACE genotypes and maximal oxygen uptake, respiratory compensation point, and running economy measured in running. One hundred and fifty ($n = 150$) physically active young men performed the following tests: a) a maximal incremental treadmill test to determine VO_2max and RCP, b) two constant-speed running test (10 km.h^{-1} and 12 km.h^{-1}) to determine the RE. The genotype frequency were II = 21 %; ID = 52 %; DD = 27 %. There were a likely beneficial effect and a tendency for the participants with ACE II genotype to have higher $\dot{\text{V}}\text{O}_2\text{max}$ values than DD or ID genotypes ($p = 0.08$) and the smallest worthwhile effects show a beneficial effect. There were not associations between the genotypes for RCP and RE. These findings suggest that II ACE genotype would influence in maximal variable correlated with oxygen consumption.

Key words: genetic, maximal oxygen uptake, ventilatory threshold, running economy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS	12
2.1. Objetivo Geral.....	12
2.2 Objetivos Específicos	12
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 Variáveis determinantes da aptidão aeróbia	13
3.1.1. Consumo máximo de oxigênio.....	13
3.1.2. Limiares ventilatórios.....	15
3.1.3. Economia de Corrida.....	17
3.2. Genética e aptidão aeróbia	19
3.2.1. Função da enzima conversora de angiotensina (ECA) e de seu polimorfismo no organismo humano	20
3.2.2. Polimorfismo da ECA e sua relação com modalidades esportivas	21
3.2.3. Polimorfismo da ECA e Aptidão Aeróbia	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1. Amostra.....	27
4.2. Desenho experimental.....	27
4.3. Teste Progressivo até a exaustão voluntária.....	27
4.4. Teste de cargas constantes.....	28
4.5. Versão curta do questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ _{CURTA}).....	28
4.6. Medidas antropométricas	28
4.7. Extração de DNA e genotipagem.....	29
4.8. Análises estatísticas.....	30
5. RESULTADOS	31
5.1. Distribuição dos genótipos e caracterização da amostra	31
5.2. Comparação dos valores das variáveis associadas com a aptidão aeróbia entre os genótipos da ECA.	32
5.2.1 Influência dos genótipos da ECA para os valores do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$	32
5.2.2. Influência dos genótipos da ECA para os valores do LV	33
5.2.3. Influencia dos genótipos da ECA para os valores do PCR	33
5.2.4. Influência dos genótipos da ECA para os valores da $EC_{10\text{km/h}}$ e $EC_{12\text{km/h}}$	34
6. DISCUSSÃO	38
7. LIMITAÇÕES	42
8. CONCLUSÃO.....	43
9. BIBLIOGRAFIA	44

1. INTRODUÇÃO

Durante a transição do estado de repouso para o exercício físico com duração superior a 60 segundos, a ressíntese das moléculas de ATP utilizadas para a contração muscular é realizada, sobretudo, por processos bioquímicos que dependem da presença de oxigênio (O_2) (GASTIN et al. 2001). Nesse sentido, diversas variáveis fisiológicas relacionadas à aptidão aeróbia têm sido estudadas desde o início do século passado (HILL e LUPTON 1924; MARGARIA et al. 1933). Entre as principais, cabe destacar o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) (SALTIN e ASTRAND 1961), os limiares ventilatórios (MEYER et al. 2005) e a economia de corrida (SAUNDERS et al. 2004).

O $VO_{2máx}$ representa a maior quantidade de oxigênio que o sistema cardiovascular pode fornecer por unidade de tempo à musculatura em exercício (BASSET e HOWLEY 2000). Dessa forma, altos valores desse índice fisiológico são importantes na realização de atividades físicas em que a demanda de oxigênio imposta pelo músculo esquelético é alta, como por exemplo, durante uma corrida de 5 km (BOSQUET et al. 2002). No entanto, alguns indicativos têm demonstrado que existem também outras variáveis capazes de discriminar a aptidão aeróbia, sobretudo em grupos homogêneos em termos de rendimento atlético (NOAKES et al. 1990).

Diante disso, os limiares ventilatórios, especialmente o ponto de compensação respiratória (PCR), também têm sido associado com a aptidão aeróbia. Correlações significantes têm sido observadas entre a intensidade do PCR e a capacidade do organismo em manter o equilíbrio metabólico dinâmico (MEYER et al., 2005). Com isso, indivíduos com altos valores do PCR podem sustentar o exercício em altas intensidades por um maior período de tempo, em virtude de uma maior tolerância às modificações da acidose celular (SVENDAHL e MacINTOSH 2003). Além disso, o PCR tem sido apresentado como um determinante da aptidão aeróbia mais sensível às modificações promovidas pelo treinamento (EH e RIBEIRO 1980).

Por sua vez, outro preditor importante para a aptidão aeróbia é a economia de corrida (EC). A EC é definida como o custo de oxigênio para uma determinada carga de trabalho (FLETCHER et al. 2009). Sua importância está relacionada ao fato de indivíduos mais econômicos apresentarem uma menor utilização de O_2 para uma determinada intensidade do exercício (SAUNDERS et al. 2004). Evidências relativamente mais recentes têm demonstrado que indivíduos mais econômicos apresentam melhor aptidão, pois conseguem sustentar uma

intensidade mais elevada do que indivíduos menos econômicos, porém com um gasto energético similar (FOSTER e LUCAS 2007).

De maneira conjunta, esses índices fisiológicos são influenciados por diversas características como o estado nutricional e o nível de treinamento (TUCKER e COLLINS 2011; WELSS et al. 2009). Mais recentemente, estudos têm apresentado que, além das condições supracitadas, a predisposição genética como um importante fator para a aptidão em diversas modalidades esportivas (MYBURG 2003). Dentre esses fatores, muito tem se estudado sobre o polimorfismo de genes considerados importantes para a aptidão (ROTH et al 2012; EYNON et al. 2011; PTHUCHEARY et al 2011; RANKINEN et al. 2000) como o polimorfismo do gene da enzima conversora de angiotensina (ECA) (PTHUCHEARY et al 2011).

O polimorfismo do gene da ECA foi inicialmente associados com a aptidão de montanhistas que escalam sem a utilização de oxigênio suplementar (MONTGOMERY et al 1998), subsequentemente sendo estudados na mais variadas populações de atletas (YANG et al., 2003; WILLIAMS et al., 2000; MONTGOMERY et al., 1999). Acredita-se que os genótipos provenientes do polimorfismo da ECA (II, DD e ID) apresentam importante relação com a aptidão em modalidades distintas (WILLIAMS et al 2004). Demonstra-se que o genótipo II apresenta maior frequência em modalidades predominantemente aeróbias, ao passo que o genótipo DD têm maiores frequências em modalidades dependentes da manifestação da força e da potência muscular (GAYGAY et al. 1998; MONTGOMERY e WOODS 1999; WILLIAMS et al. 2000). Supostamente, indivíduos homozigotos II possuem uma menor quantidade sistêmica e local da ECA. Teoricamente, isso poderia resultar em um maior aporte sanguíneo para a musculatura exercitada quando comparado com indivíduos homozigotos para o alelo D. Nesse sentido, diversos estudos reportaram a relação entre o genótipo II do gene da ECA com atividades com características aeróbias (MONTGOMERY et al 1999), tais como a maratona (TOBINA et al 2010) e o remo (GAYAGAY et al., 1998).

Contudo, poucos são os trabalhos que estabeleceram a influência do genótipo II do gene da ECA com variáveis fisiológicas relacionadas com a aptidão aeróbia (GOMEZ- GALEGO et al. 2009; WILLIAMS et al., 2000; HAGBERG et al., 1998). Além disso, da totalidade dos trabalhos supracitados, as variáveis preditoras têm sido analisadas somente no exercício realizado em ciclismo, o que pode apresentar uma limitação na interpretação dos resultados. Haja vista, que durante o ciclismo, há uma maior tensão imposta pelo musculo esquelético durante a contração muscular (BJKER et al. 2002), influenciando no fluxo

sanguíneo e na extração de oxigênio (STØREN et al. 2008) o que pode alterar significativamente nos valores de variáveis associadas com o consumo de oxigênio. Dessa forma, o objetivo do presente estudo será de verificar a associação entre os genótipos da ECA (II, ID e DD) com variáveis máximas ($\text{VO}_2\text{máx}$) e submáximas (LV, PCR e EC) mensurados durante a corrida. Com base nos estudos existem na literatura, seria atraente estabelecer como hipótese de que, indivíduos que apresentam o genótipo II terão maiores valores das variáveis associadas com a aptidão aeróbia.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar a associação do polimorfismo do gene da ECA com variáveis fisiológicas correlatas a aptidão aeróbia mensurada durante a corrida em indivíduos fisicamente ativos.

2.2 Objetivos Específicos

Serão objetivos específicos desse projeto de pesquisa:

- a) Verificar a influência dos genótipos II, DD e ID da ECA em indivíduos com valores distintos de VO_2 máx.
- b) Verificar a influência dos genótipos II, DD e ID da ECA para os diferentes valores dos limiares ventilatórios: limiar ventilatório (LV) e ponto de compensação respiratória (PCR).
- c) Verificar a influência dos genótipos II, DD e ID da ECA para os diferentes valores da economia de corrida.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Variáveis determinantes da aptidão aeróbia

A aptidão aeróbia tem sido utilizada, classicamente, com objetivo de estimar e ou prever as diferenças de resultados em modalidades predominantemente aeróbias (BASSET e HOWLEY 2000). Na determinação da aptidão aeróbia em corrida, tradicionalmente são utilizadas variáveis fisiológicas máximas e submáximas (JONES e CARTER 2000). Dessa forma, compreendendo a importância dessas variáveis, esse tópico foi elaborado com objetivo de apresentar as principais informações a acerca do: consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_2\text{máx}$); limiares ventilatórios (LV e PCR) e a economia de corrida (EC).

3.1.1. Consumo máximo de oxigênio

Entre as principais variáveis fisiológicas, a mais tradicional é o consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_2\text{máx}$). O $\text{VO}_2\text{máx}$ é um índice representativo da quantidade de oxigênio por unidade de tempo que o organismo consegue extrair do ambiente, transportar pelo sistema circulatório para que seja então utilizado pelas células para o processo de ressíntese de ATP por via metabolismo aeróbio (Basset & Howley, 2000). Sendo assim, altos valores do $\text{VO}_2\text{máx}$ são importantes na realização de atividades físicas em que a demanda de oxigênio imposta pelo músculo esquelético é alta, como por exemplo, durante uma corrida de 5 km (Bosquet et al., 2002).

Essa importante variável tem sido amplamente estudada nas pesquisas desde o início do século passado (Costill, 1976; Robinson et al., 1938; Rabadan et al., 2011; Sjödin & Svendsen 1985). As primeiras evidências foram apresentadas por Hill e Lupton (1924), que demonstraram que o consumo de oxigênio (VO_2) para uma atividade possuía uma relação linear com a intensidade do esforço. Verificaram também que nas intensidades próximas ao máximo, o VO_2 perdia sua característica de aumento linear com a intensidade e se estabilizava mesmo com o aumento da intensidade (Hill & Lupton 1924). A partir dessa análise, surgiram os primeiros indícios sobre $\text{VO}_2\text{máx}$ (Hill & Lupton 1924).

Robinson et al. (1938) foram os primeiros a associar os altos valores do $\text{VO}_2\text{máx}$ com o resultado em modalidades esportivas, como provas de longa duração, constatando que os atletas com melhor desempenho apresentavam os maiores valores do $\text{VO}_2\text{máx}$. De forma

similar Saltin e Astrand (1967), associaram o $\text{VO}_2\text{máx}$ com os melhores resultados em modalidades predominantemente aeróbias, evidenciando que os atletas de alto nível apresentavam altos valores do $\text{VO}_2\text{máx}$ como, por exemplo, os corredores de distâncias maiores que 3000 metros, com valores de $\text{VO}_2\text{máx}$ de $75 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. A partir desses resultados, chegou-se a conclusão de que existiria uma relação importante entre os altos valores de $\text{VO}_2\text{máx}$ com os melhores resultados em provas predominantemente aeróbias.

Anos depois das primeiras evidências, uma série de estudos demonstrou que o $\text{VO}_2\text{máx}$ poderia não ser sensível o suficiente para discriminar diferenças na aptidão em grupos homogêneos (Grant et al., 1997; Noakes et al., 1990; Rabadán et al., 2011; Sjödin & Svendsen, 1985). Por exemplo, Sjödin e Svendsen (1985), demonstraram que utilizar somente o $\text{VO}_2\text{máx}$ não seria capaz o suficiente de prever o desempenho em corridas, pois indivíduos com valores similares de $\text{VO}_2\text{máx}$ apresentavam diferentes resultados em provas. Posteriormente, Noakes et al. (1990) evidenciaram valores mais significativos de correlação entre a velocidade pico em esteira e resultado em prova ($r = 0,91$) do que comparado os valores de correlação entre o $\text{VO}_2\text{máx}$ ($r = 0,86$). Similarmente, Grant et al. (1997) também constataram correlações de $r = 0,93$ para a velocidade do PCR e os tempos de corrida de longa duração, ao passo que o $\text{VO}_2\text{máx}$ apresentou valores de $r = 0,70$.

Em um estudo mais recente, Rabadán et al. (2011) propuseram um modelo para predição do desempenho em corridas de média e longa distância. Identificou-se uma importante associação entre o $\text{VO}_2\text{máx}$ e o sucesso nessas modalidades. No entanto, observou que utilizar somente o $\text{VO}_2\text{máx}$ poderia estar subestimando os resultados e dessa forma, propondo um modelo capaz de prever 84,7% do resultado seria necessário acrescentar outras variáveis como a velocidade em que se atinge o PCR e o VO_2 na intensidade do PCR.

Dessa forma, a partir dos estudos apresentados é possível compreender que o $\text{VO}_2\text{máx}$ é um clássico preditor da aptidão aeróbia (Basset & Howley 2000). Contudo, por mais que essa variável seja capaz de representar o máximo de energia proveniente do metabolismo aeróbio, as evidências têm demonstrado que utilizá-la sozinha pode não ser sensível o suficiente para discriminar diferenças nos tempos de provas em grupos homogêneos (Noakes et al., 1990). Por esse motivo, têm se proposto utilizar associadamente a análise de variáveis representantes de fatores submáximos quando o objetivo é prever o desempenho aeróbio (Jones & Carter 2000).

3.1.2. Limiares ventilatórios

Entre as variáveis submáximas, os limiares ventilatórios são os tradicionalmente utilizados (Denadai, 1995; Meyer et al., 2005). Durante a realização de atividades de longa duração, a capacidade do organismo em manter um possível equilíbrio metabólico dinâmico tem se apresentado como um fator importante para a continuidade do exercício (Hollosy & Coyle, 1984). Com isso, o limiar ventilatório (LV) e o ponto de compensação respiratória (PCR) têm sido considerados duas das principais variáveis representativas do equilíbrio metabólico em eventos esportivos de longa duração (Basset & Howley 2000).

Ao realizar o exercício físico com aumento progressivo da intensidade, o organismo inicia uma série de processos metabólicos e fisiológicos para manter a continuidade da tarefa (Meyer et al., 2005). Dentre esses processos, ocorre uma modificação na dinâmica das trocas gasosas de acordo com a intensidade do exercício (Wasserman & McLlory, 1964). Essa diferente dinâmica dos gases expirados foi inicialmente apresentada por Wasserman e McLlory (1964). Segundo os autores, ao iniciar o esforço de baixa intensidade há um pequeno aumento na produção de lactato, em relação aos níveis de repouso, paralelamente há também um aumento na ventilação e no $\dot{V}O_2$ de forma proporcional com o aumento da intensidade do esforço. Em um determinado momento, com o prosseguir do aumento da intensidade, há um ponto em que ocorre o acúmulo de lactato na corrente sanguínea, por sua vez a ventilação e a produção de CO_2 começam a aumentar além do $\dot{V}O_2$. Progredindo com o aumento da velocidade, há um segundo ponto, no qual a concentração de lactato aumenta mais rapidamente e a ventilação aumenta mais que a produção de CO_2 . Analisando esses fenômenos fisiológicos, constatou-se dois momentos em que as trocas gasosas apresentavam diferente comportamento, durante o exercício incremental, um momento no qual há o início do acúmulo de lactato sanguíneo em relação aos níveis de repouso, ocorrendo também um aumento da ventilação de forma proporcional ao aumento do $\dot{V}O_2$ e um segundo momento no qual a concentração de lactato sanguínea aumenta rapidamente e a ventilação aumenta desproporcionalmente a produção de CO_2 , sendo classificados como os limiares ventilatórios, ou mais precisamente LV e o PCR (Ribeiro, 1995).

Essa relação entre o acúmulo de metabólitos, repostas ventilatórias e intensidade do exercício é capaz de representar diferentes processos metabólicos (Ribeiro, 1995). A

intensidade na qual ocorre o LV está associada a um processo de tamponamento eficiente do lactato (Wasserman et al., 1964), apresentando uma maior oxidação de gordura (González-Haro, 2011), um maior recrutamento de fibras musculares do tipo I (Gollink et al., 1973) e uma maior predominância do metabolismo aeróbio como fornecedor de energia (Gastin et al., 2001). Por sua vez, a intensidade posterior ao PCR representa uma ineficiência no tamponamento do lactato metabólico (Wasserman et al., 1964), bem como um aumento na oxidação de carboidratos (González-Haro et al., 2011), aumento no recrutamento de fibras do tipo II (Gollink et al., 1973) e o início de um aumento da contribuição anaeróbia, mesmo não sendo predominante, para o fornecimento de energia (Gastin et al., 2001). Em outras palavras, acredita-se que as intensidades em que ocorrem as diferentes dinâmicas do acúmulo de lactato sanguíneo estão correlacionado com o LV e PCR (Midgley et al., 2006), e que estão associados com fenômenos fisiológicos importantes para o fornecimento de energia durante o esforço (Meyer et al., 2005).

Além das pesquisas condicionadas à explicação do fenômeno fisiológico que precede a determinação do LV e PCR (Meyer et al., 2005; Wasserman et al., 1973), os estudos têm apresentado também a associação dos limiares com o desempenho em esportes de longa duração (Meyer et al., 2005). Por exemplo, no estudo de Hagberg e Coyle (1983) foi analisada a influencia de diferentes fatores fisiológicos com desempenho em uma prova de 20 km de marcha atlética. Para tanto, compararam o nível de correlação entre a velocidade de prova com o $\text{VO}_2\text{máx}$, LV e a EC. Identificou-se que a velocidade de prova estava estatisticamente correlacionada com o LV ($r = 0,94$) e o VO_2 na intensidade do LV ($r = 0,89$). Por sua vez, Jones (1993) identificou uma correlação de 0,92 entre a intensidade que se atinge o PCR e o desempenho em corrida de 3 km. De maneira semelhante, Slattery et al. (2006) também analisando corrida de 3 km, verificou que a intensidade do PCR seria capaz de representar uma influência de 93,6% no tempo da prova. Assim, com base nos estudos apresentados, é possível evidenciar a importância tanto do LV como do PCR para modalidades de longa e média.

De forma conjunta, os estudos destacaram valores significativos de correlação dos limiares ventilatórios, tanto LV e PCR, com o desempenho em diferentes distâncias (Midgley et al., 2006). Paralelamente, têm se demonstrado que os limiares são sensíveis as modificações provenientes do treinamento (Basset & Howley, 2000). Por exemplo, Sjodin et al. (1982) em um estudo que realizou treinamento aeróbio por 14 semanas com intensidade próxima a intensidade do PCR, identificaram modificações metabólicas importantes no

sentido de melhora da via oxidativa, como diminuição significativa na concentração da enzima fosfofrutoquinase, uma diminuição na razão de fosfofrutoquinase e citrato sintase, aumento na densidade mitocondrial e a concentração de enzimas oxidativas, aumento na quantidade de enzimas da β -oxidação. Além disso, observou-se também que a intensidade na qual se atingia o PCR aumentou em relação às velocidades pré-treinamento. Doubouchaud et al. (2000) em estudo similar, observaram após nove semanas de treinamento, um aumento de 22% na intensidade na qual se atingia o PCR, aumento de 75% na quantidade da enzima citrato sintase e também um aumento de 90% na expressão do transportador de monocarboxilato (MCT1), responsável pela captação do lactato pelas células musculares.

Em linhas gerais, é sugerido que os limiares ventilatórios estão positivamente correlacionados com o sucesso em modalidades predominantemente aeróbias (Simon et al., 1989; Meyer et al., 2005). Mais precisamente, essa relação acontece quando se associa o PCR como uma forma de monitoramento das respostas do organismo ao estímulo de treinamento (Denadai, 1995; Sjodin et al., 1982).

3.1.3. Economia de Corrida

Dentre as variáveis determinantes da aptidão aeróbia, a economia de corrida (EC) também tem recebido destaque das pesquisas nos últimos anos (Foster e Lucia, 2007; Jones & Carter, 2000; Saunders et al., 2004). Esse preditor tem sido definido como o custo de energia para uma determinada intensidade submáxima (Foster & Lucia, 2009) ou como o VO_2 para uma determinada velocidade (Coyle et al., 1995). Muitas vezes é possível observar indivíduos com o mesmo $\text{VO}_{2\text{máx}}$, mas com economia de corrida diferente (Daniels & Daniels, 1992).

Historicamente, as primeiras evidências sobre a importância da EC para a aptidão aeróbia foram apresentadas por Hill et al. (1924). Esses autores sugeriram que a capacidade do indivíduo em conseguir conservar as reservas de energia durante a corrida poderia ser um fator importante para a continuidade da tarefa. Alguns anos mais tarde, Astrand e Saltin (1961) identificaram que durante a realização da mesma tarefa, atletas com diferentes níveis de condicionamento físico apresentavam diferentes valores no VO_2 . Esses primeiros estudos apresentaram, ainda que de forma rudimentar, a relação entre uma menor utilização de oxigênio ou menor custo energético e o sucesso em modalidades predominantemente aeróbias (Saltin & Astrand, 1967; Hill et al., 1924). Anos depois, em uma pesquisa bastante

interessante, Conley e Krahenbuhl (1980), ao correlacionar os valores da EC em diferentes velocidades com o resultado em provas de longa duração, buscando com isso estabelecer uma relação de associação entre a EC e o desempenho em modalidades, constatarem valores correlacionais positivos entre desempenho nos 10 km com a EC mensurada a 14 km/h ($r = 0,83$; $p < 0,01$), 16 km/h ($r = 0,82$; $p < 0,01$) e 17 km/h ($r = 0,79$; $p < 0,01$). Além disso, evidenciaram também que a EC tem a capacidade de influenciar cerca de 65% na variância dos tempos de corrida nos 10 km desses atletas, estabelecendo com isso uma importância de EC para a aptidão aeróbia.

Posteriormente, foram desenvolvidas pesquisas com objetivo de identificar os fatores associados com a EC (Bosco et al. 1987; Holloszy et al., 1984; Saunders et al., 2004), como por exemplo, Bosco et al. (1987) que constatarem uma forte associação entre a EC e o componente elástico do músculo esquelético. A influência do componente elástico na EC está associada com rigidez e magnitude do estiramento da unidade músculo-tendão, que por sua vez contribuem para o acúmulo e transferência de energia sem gastos energéticos adicionais (Jones & Carter, 2007). Com isso, durante a fase excêntrica da passada, a energia elástica é armazenada nos músculos, tendões e ligamentos, ao passo que na fase concêntrica essa energia acumulada é mecanicamente transferida. Dessa forma, essa transferência de energia contribui para o deslocamento do corpo sem aumento do gasto energético, melhorando a EC (Saunders et al., 2004). Outro fator importante que se tem apresentado é a relação entre o metabolismo muscular e uma melhor EC (Holloszy et al., 1984). Acredita-se que as adaptações mitocondriais do músculo esquelético, podem contribuir para uma respiração celular mais eficiente, através da atividade de enzimas importantes: succinato desidrogenase, NADH desidrogenase, NADH citocromo c-redutase e citocromo oxidase (Holloszy et al. 1984), com isso, teoricamente, devido maior atividades dessa enzimas importantes para o metabolismo oxidativo ocorrerá um trabalho muscular mais eficiente e consequentemente menores valores de EC (Holloszy et al. 1984). Em linhas gerais, as modificações metabólicas e estruturais são bastante importantes para diferenças nos valores da EC (Foster & Lucia, 2007).

Com isso, a partir das evidências apresentadas, é possível compreender a importância da EC para corridas de longa duração (Helgerud et al., 2010; Jones & Carter, 2003). A grande maioria das evidências apontam a importância da EC atrelada a fatores associados à rigidez do músculo esquelético (Bosco et al., 1987; Saunders et al., 2004) e poucas evidências

demonstram a influencia de fatores metabólicos (Foster & Lucia, 2007). Essa pequena quantidade de evidências associando metabolismo energético e EC podem limitar em grande parte os resultados, haja vista que por ser representativa em alguns casos (Saunders et al., 2004), fatores associados ao metabolismo podem ser interessantes de serem investigados. Com isso, apesar de já existirem muitos trabalhos já produzidos associando a EC com o desempenho em corrida de longa duração, ainda há lacunas a serem preenchidas.

3.2. Genética e aptidão aeróbia

Antes dos primeiros resultado do projeto Genoma Humano, estudos prévios já haviam sugerido a influência dos componentes genéticos sobre o rendimento esportivo (LORTIE et al 1984; BOUCHARD et al. 1999). Um dos primeiros estudos que verificou a influencia do componente genético sobre a aptidão aeróbia foi o de Lortie et al. (1984), no qual após realizar um mesmo estímulo de treinamento, por um mesmo período, para voluntários com nível similar de condicionamento físico, observaram variações por volta de 5% à 90% entre as melhoras nos valores do $\dot{V}O_2$ máx dos voluntário. Com isso, devido a verossimilhança entre o estado inicial, estímulo de treinamento e período de treinamento os autores propuseram que o motivo da grande variabilidades nos valores pós treinamento do $\dot{V}O_2$ máx seria proveniente de uma forte contribuição genética, resultados esse também foram evidenciados em estudos posteriores (BOUCHARD et al. 1999). De forma semelhante, ao analisar variáveis submáximas como os limiares e a EC também foram evidenciados resultados importantes (GASKIL et al. 2001), como, por exemplo, Gaskill et al. (2001) após realizarem 20 semanas de treinamento aeróbio, evidenciaram que uma influência entre 54-58% do componente genético hereditário nos valores dos limiar ventilatórios. Dessa forma, têm demonstrando que ao se tratar de variáveis importantes para determinar a aptidão aeróbia, a influência do componente genético pode apresentar uma influencia significativa (LORTIE et al 1984; BOUCHARD et al. 1999; GASKIL et al. 2001).

Mais recentemente, com o avanço científico e como novas metodologias de pesquisa, os estudos em ciências do esporte iniciaram a investigação de fatores mais específicos do DNA humano, como por exemplo, os polimorfismos genéticos, como o polimorfismo o da enzima conversora de angiotensina (ECA) (MONTGOMERY et al. 1998; WILILIANS et al. 2000; RANKINEM et al. 2000; NAZAROV et al. 2001; ZHAG et al. 2003; BRAY et al. 2008; TOBINA et al. 2010; EYNON et al. 2011; PUTHUCHEARY et al. 2011; ASH et al 2012; BUENO et al. 2013), sendo associado como um importante *“endurance phenotypic*

traits” para a aptidão aeróbia (MONTGOMERY et al. 1998; TOBINA et al. 2010; PUTHUCHEARY et al. 2011; BUENO et al. 2013). Nesse sentido, a seguir serão apresentadas algumas evidências da importância dos genótipos da ECA em associação com aptidão aeróbia.

3.2.1. Função da enzima conversora de angiotensina (ECA) e de seu polimorfismo no organismo humano

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é uma metaloprotease de zinco, encontrada na superfície endotelial e em células epiteliais (SAYDE-TABATABEI et al., 2006), ela interage com dois importantes sistemas responsáveis pelo controle da homeostasia hidroeletrolítica e pressórica do organismo humano, o renina-angiotensina-aldosterona (SRA) e o caliceína-cinina (RIGAT et al. 1990; TAVARES 2000; SAYDE-TABATABEI et al., 2006). No SRA, essa enzima é responsável por converter a angiotensina I (Ang I) para angiotensina II (Ang II) (TAVARES 2000). A Ang II irá estimular uma maior absorção de água e sódio nos túbulos “T” dos rins e a liberação da aldosterona, atuando assim diretamente no controle hídrico e de sais (SAYED-TABATABAEI et al. 2006). Por sua vez no sistema caliceína-cinina, a ECA é responsável por metabolizar a bradicinina, criando uma forma inativa desse hormônio, a bradicinina 1-5 (SAYED-TABATABAEI et al. 2006), que ao ser inativada perde sua função de vasodilatação, resultando em modificações no controle pressórico (RIGAT et al. 1990).

A ação da ECA nesses dois sistemas tem sido apresentada como dependente da concentração da enzima no organismo (TAVARES 2000), que por sua vez, tem sido demonstrada em diversos estudos, ser determinada por fatores genéticos, como uma modificação no DNA funcional, classificado como polimorfismo (RIGAT et al. 1990; SAYDE-TABATABEI et al. 2006; PUTHUCHEARY et al. 2011). O polimorfismo do gene humano da ECA é caracterizado como sendo do tipo “*indel*” o qual apresenta a inserção ou a deleção de 287 pares de bases na sequência do DNA do intron 16 (dbSNP rs4340) (RIGAT et al. 1990). Dessa forma, o genótipo que apresente a inserção em seus dois alelos das 287 pares de bases é classificado como sendo homozigoto de inserção (II), por sua vez, o genótipo que apresenta a deleção das 287 pares de base em seus dois alelos é caracterizado com sendo genótipo homozigoto de deleção (DD) e por fim, o genótipo que apresenta a inserção e a deleção dos pares de bases nitrogenadas, é classificado com sendo heterozigoto (ID) (RIGAT et al. 1990). Estudos prévios demonstram que o polimorfismo I/D influencia em mais de 50 % no fenótipo de concentração da ECA (RIGAT et al. 1990), o que resultaria em uma menor

quantidade de ECA para o genótipo II, ao passo que o genótipo DD, é capaz de produzir uma maior quantidade de ECA, sendo até duas vezes maior do que o genótipo II (RIGAT et al. 1990).

Sendo assim, podemos compreender que há uma importante contribuição do polimorfismo da ECA sobre a quantidade da enzima produzida, o que consequentemente irá influenciar para diferentes respostas fisiológicas no organismo (TAVARES 2000). Essas repostas também são observadas quando se trata na influencia sobre determinadas modalidades esportivas, que serão apresentadas no próximo tópico.

3.2.2. Polimorfismo da ECA e sua relação com modalidades esportivas

As pesquisas iniciais associando polimorfismo genético e modalidades esportivas destacam o polimorfismo do gene da ECA como sendo um importante fator genético (MONTGOMERY et al; 1999; RANKINEM et al. 2000; BRAY et al. 2008; EYNON et al. 2011). O primeiro estudo que apresentou essa associação foi realizado por Montgomery et al (1998). Nesse artigo de 1998, foram apresentados os resultados de dois trabalhos realizados por esse grupo de pesquisadores, no primeiro trabalho os autores demonstraram que após um período de dez semanas de treinamento os indivíduos com o genótipo II apresentaram uma melhora significativa na quantidade de flexões de cotovelo ($79,4 \pm 25,2$ repetições) em comparação com os genótipos I/D ($24,7 \pm 8,8$ repetições) e DD ($7,1 \pm 14,9$ repetições). No segundo trabalho apresentado nesse mesmo artigo, os autores demonstraram que em escaladores de alta montanha, os quais não utilizavam suplemento extra de oxigênio, a frequência o alelo I era de 65% ao passo que o alelo D de 35%, demonstrando nesse segundo estudado uma relação entre o a presença do alelo I para uma modalidade altamente dependente do metabolismo aeróbio. De forma conjunta os resultados desses dois estudos, possibilitaram a afirmação de que o genótipo da ECA como um fator genético importante quando associado ao desempenho de modalidades esportivas aeróbias, além disso, apresenta indícios que os genótipos da ECA podem influenciar positivamente nas adaptações provenientes do treinamento, visto que indivíduos II apresentaram resultados melhores em teste de resistência.

A partir desse primeiro trabalho, outros estudos foram realizados buscando mais evidencias da relação entre os genótipos da ECA e modalidades esportivas (GAYGAY et al. 1998; MYERSON et al. 1999; SCANAVINI et al. 2002; COLLINS et al. 2004), por exemplo, Gaygay et al. (1998) observaram uma maior frequência de II = 30%, ID = 55% e DD = 16% , em uma população de 64 atletas da seleção australiana de remo. De modo similar, mas

analisando uma população maior de 91 atletas da seleção britânica de corredores, Myerson et al. (1999) constataram diferenças significativas entre as frequências dos genótipos (II = 29%, ID = 47% e DD = 24%), além disso, constataram que quanto maior a distância da prova disputada, a frequência do genótipo II se sobressaía em relação ao genótipo DD, sendo que para distâncias acima de 5 mil metros a frequência do genótipo II conseguia ser duas vezes maior que a do genótipo DD (34 atletas, II = 41% e DD = 18%).

Scanavini et al. (2002) investigando uma coorte composta por atletas de diferentes modalidades da seleção olímpica italiana, com atletas de modalidades como: ciclismo de estrada, corrida, kayake e *sky*, constataram diferentes frequências dos genótipos de acordo com a modalidade sendo: ciclismo de estrada (II = 20%; ID = 40% e DD = 40%); corrida (II = 42,8%; ID = 28,6% e DD = 28,6%); *sky* (II = 31,3%; ID = 25% e DD = 43,7%) e kayake (II = 5,3%; ID = 57,8% e DD = 36,8%). A partir dos resultados das frequências identificadas entre os atletas olímpicos, os autores observaram uma maior frequência do genótipo II para modalidade de longa duração como corrida, observaram também uma maior frequência do genótipo DD para modalidades exigentes de força e potência como o kayake. Resultados significativos também foram evidenciados ao analisar outras coorte de atletas olímpicos (NAZAROV et al. 2001; TOBINA et al. 2010), inclusive de modalidades de inverno como, Orysiak et al. (2013), analisando atletas da seleção polonesa, de modalidades como biatlon, *shy cross country* e combinado nórdico, observando diferenças entre os valores das frequências para os genótipos, com valores de II = 21% ; ID = 50% e DD = 29%.

Em linhas gerais, conseguimos constatar que os genótipos da ECA apresentam frequência significativa em diversas modalidades esportivas de diferentes populações de atletas (NAZAROV et al. 2001; SCANAVINI et al. 2002; TOBINA et al. 2010). É possível constatar também, uma maior frequência do genótipo II em atletas de modalidades predominantemente aeróbias (MONTGOMERY et al. 1998; GAYGAY et al. 1998; MYERSON et al. 1999; SACANAVINI et al. 2002). Dessa forma, com objetivo de melhor compreender essa relação entre o genótipo II, seus efeitos na fisiologia do organismo e subsequentemente a vantagem em modalidades predominantemente aeróbias, foram realizadas pesquisas analisando fatores associando os genótipos da ECA com preditores da aptidão aeróbia, que por sua vez, serão apresentados no tópico seguinte.

3.2.3. Polimorfismo da ECA e Aptidão Aeróbia

Como apresentado no decorrer dessa dissertação, a influência do polimorfismo da ECA em modalidades esportivas tem sido bem postulada (MONTGOMERY et al. 1998; GAYGAY et al. 1998; MYERSON et al. 1999; SACANAVINI et al. 2002). Paralelamente, também tem sido apresentado que há uma diferente distribuição dos genótipos em modalidades com características similares (NAZAROV et al. 2001; TOBINA et al. 2010), sendo que, a maioria dos estudos constata uma maior frequência do genótipo II em modalidades com características aeróbias (GAYGAY et al. 1998; MYERSON et al. 1999; SACANAVINI et al. 2002) ao passo que a maior frequência do genótipo DD têm sido bem constatada em modalidades com alta dependência de força e potências muscular (FOLLAND et al. 2000; PESCATOLO et al. 2006; WILLIANS et al. 2005).

A maior frequência do genótipo II em modalidades com predominância aeróbia têm recebido algumas explicações (HAGBERG et al. 1998; ZHANG et al. 2000). Têm sido bem postulado que a presença da inserção das 287 pares de bases no gene da ECA, resultando no alelo I, está diretamente associada com a menor produção da enzima (MONTGOMERY et al. 1997). Por sua vez, quanto menor a quantidade de ECA no organismo, maior será tempo de vida da bradicinina (WILLIANS et al. 2000), o que contribui, entre outros processos, para a vasodilatação (WOODS et al. 2003). Esse processo de vasodilatação contribui, teoricamente, para que ocorra uma maior facilidade no aporte sanguíneo para a musculatura exercitada (WOODS et al. 2000), com isso auxiliando no processo de fornecimento de substratos e oxigênio durante a atividade (WILLIANS et al. 2000). Outra possível explicação é, a interação do polimorfismo da ECA com outros polimorfismos, como por exemplo, de genes associados com o processo de síntese muscular (VAUGHAN et al. 2013), essa interação estaria influenciando para que indivíduos II apresentassem uma maior quantidade de fibras do tipo I quando comparados com os outros genótipos (ZHANG et al. 2000). Dessa forma, por apresentarem uma maior quantidade de fibras com características de resistência a probabilidade de indivíduos com esse genótipo se destacarem em modalidades dependentes dessas características seriam maiores (PUTHUCHEARY et al. 2011). Uma terceira explicação está associada a interação da baixa concentrações de ECA e os metabolismos energéticos (VAUGHAN et al. 2013), destacando uma associação mais efetiva entre o genótipo II e a maior expressão de enzimas importantes para o metabolismo aeróbio (WILLIANS et al. 2000). Essa interação seria mais evidente após um período de treinamento (VAUGHAN et al.

2013), ou seja, essas combinações de genótipos contribuem positivamente para melhores adaptações metabólicas em resposta ao estímulo de treinamento. Com isso, apresentando que indivíduos II podem apresentar uma determinada vantagem adaptativa para o processo de fornecimento de energia.

De maneira conjunta, as explicações supracitadas suportam a teoria de que o genótipo II da ECA apresenta vantagens fisiológicas que podem ser revertidas de forma positiva para modalidades predominantemente aeróbias (ZHANG et al. 2000; WILLIANS et al. 2000; VAUGHAN et al. 2013). Compreendendo essa importância, estudos analisando variáveis importantes para a aptidão aeróbica foram realizados (WILLIANS et al. 2000; ALMEIDA et al. 2012) como, por exemplo, o estudo de Hagberg et al. (1998), no qual foi constatado que mulheres atletas e fisicamente ativas contendo genótipo II, apresentavam maiores valores do $\text{VO}_2\text{máx}$ maior do que comparado com os demais genótipos ($p < 0,05$). Identificaram também, que as mulheres do genótipo II, continham maiores valores da diferença arteriovenosa de oxigênio ($p < 0,05$), justificando com isso o fato de terem maiores $\text{VO}_2\text{máx}$ e paralelamente também justificando a associação entre o genótipo II e uma maior vasodilatação. Em estudo com objetivo similar, Willians et al. (2000) verificaram se após onze semanas de treinamento, ocorreriam diferenças nos valores da eficiência mecânica em ciclo ergômetro entre os genótipos da ECA. Constataram que o genótipo DD obteve um delta, entre os valores pré e pós treinamento, na eficiência mecânica de 0,39 %, ao passo que o genótipo II obteve acréscimo 8,64 %. Essa ganho superior ocorreu devido a uma melhor permeabilidade dos vasos que o genótipo II têm, ocasionado pelos menores valores de ECA circulantes, o que facilita o aporte de substratos para a musculatura em exercício e consequentemente tendo um efeito aditivo no processo de transformação de energia (WILLIANS et al. 2000). Por sua vez, em um estudo mais recente, Almeida et al. (2012), observaram diferenças entre os valores do $\text{VO}_2\text{máx}$ de 57 corredores do sexo masculino, constatou-se que o genótipo II apresentou valores de $\text{VO}_2\text{máx}$ significativamente maiores do que os demais genótipos (II = $54,4 \pm 0,96 \text{ ml.kg. min}^{-1}$; ID = $51,9 \pm 0,8 \text{ ml.kg.min}^{-1}$ e DD = $45,6 \pm 1,8 \text{ ml.kg.min}^{-1}$, $p < 0,05$). Além disso, identificou-se uma diferença significativa na velocidade média de corrida nos 1600 metros entre os grupos (II = $258,6 \pm 5,42 \text{ m.min}^{-1}$; ID = $249,1 \pm 4,28 \text{ m.min}^{-1}$; DD = $211,2 \pm 8,28 \text{ m.min}^{-1}$). Esses resultados corroboram os resultados apresentados nos dois estudos supracitados (HAGBERG et al. 1998; WILLIANS et al, 2000), pois, foram observadas diferenças nos valores do $\text{VO}_2\text{máx}$ e também na velocidade média de uma prova simulada, o que está indiretamente

associada com a capacidade da musculatura esquelética em gerar energia de forma eficiente, entre os genótipos da ECA, evidenciando uma vantagem para o genótipo II do que comparado com os outros dois genótipos.

De maneira conjunta, os estudos supracitados apresentam evidências da associação do genótipo II da ECA com a aptidão aeróbia (HAGBERG et al. 1998; WILLIAMS et al. 2000; ALMEIDA et al. 2012). No entanto, mesmo com essas evidências, há pesquisas que apresentam resultados controversos (DAY et al. 2007; HANKINEN et al. 2000; GOMEZ-GALEGO et al. 2009). Um exemplo é o estudo de Day et al. (2007), ao realizar o teste em ciclo ergômetro de perna em uma coorte de 62 mulheres, não constatarem diferenças entre os valores do $\text{VO}_2\text{máx}$ (II = $2330 \pm 352 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$; ID = $2418 \pm 355 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$; DD = $2446 \pm 347 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$; $p = 0,298$) e do delta de eficiência mecânica (II = $24,4 \pm 2,5 \%$; ID = $24,3 \pm 2,5 \%$; DD = $22,8 \pm 2,5\%$; $p = 0,093$). De forma similar, Rankinen et al. (2000) analisando uma coorte composta por 192 atletas de diversas modalidades e 182 indivíduos fisicamente ativos de diversos países, não identificaram diferenças entre as frequências dos genótipos entre os indivíduos fisicamente ativos ($\chi^2 = 0,85$; $df = 4$; $p = 0,932$) e também entre os atletas ($\chi^2 = 7,66$; $df = 6$; $p = 0,264$), bem como, não identificaram diferenças entre a distribuição dos genótipos para os atletas com altos valores do $\text{VO}_2\text{máx}$ ($\text{VO}_2\text{máx} > 75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; $\chi^2 = 2,48$; $df = 4$; $p = 0,648$). Por sua vez, Gomez-Galego et al. (2009) analisando a associação entre os genótipos da ECA e variáveis importante para a aptidão aeróbia em uma coorte de 46 ciclistas profissionais, identificaram diferenças significativas entre os genótipos para o $\text{VO}_2\text{máx}$ (II = $71,7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; DD = $73,0 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; $p = 0,055$), potência na qual se atingiu o LV (II = $4,3 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$; DD = $4,5 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$; $p = 0,015$) e na potência na qual se atingiu PCR (II = $5,9 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$; DD = $6,0 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$; $p = 0,011$). No entanto, não constatarem diferenças significativas entre a eficiência mecânica dos genótipos (II = $28,6 \%$; DD = $28,1\%$; $p = 0,061$). De maneira conjunta esses estudos controversos apresentam determinadas similaridades, como por exemplo, a especificidade do grupo amostral pesquisado, que é composto por mulheres (DAY et al. 2007) e atletas com alto níveis de treinamento (RANKINEN et al. 2000; GOMEZ-GALEGO et al. 2009). Outra similaridade é o ergômetro utilizado, ciclo ergômetro de perna, o que pode limitar os resultados, visto que os resultados em um único tipo de ergômetro não podem ser extrapolados para outros tipos de exercícios, além disso, esse ergômetro apresenta características específicas que podem influenciar na comparação (BASSET e HOWLEY 1997; ABRANTES et al. 2012). De maneira conjunta, esses estudos conseguem criar uma teoria concisa para refutar a teoria inicial de associação do polimorfismo da ECA com

modalidades esportivas, mais especificamente, o genótipo II com modalidades predominantemente aeróbias.

Assim, de maneira conjunta, os estudos indicam que o genótipo II pode estar melhor relacionado com a aptidão aeróbia (MONTGOMERY et al. 1998), bem como apresenta, estar contribuindo para maiores valores de variáveis importantes para a aptidão aeróbia (HAGBERG et al. 1998; WILILIANS et al. 2000; ALMEIDA et al. 2012). No entanto, os estudos supracitados apenas dois estudos analisaram o $VO_{2\text{máx}}$ durante a corrida (HARBERG et al. 1998; ALMEIDA et al. 2012) e até onde se tem conhecimento, não há pesquisas que associam variáveis submáximas (associadas com a aptidão aeróbia LV, PCR e EC) durante a corrida. Sendo assim, seria atraente investigar a associação dos genótipos da ECA com variáveis fisiológicas importantes para a aptidão aeróbia durante a corrida.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Amostra

Foram recrutados 150 voluntários do sexo masculino, saudáveis, fisicamente ativos, com idade entre 18 e 40 anos e sem histórico de lesões de origem neuromuscular ou patologias de ordem cardiovascular. Todos os participantes receberam instruções verbais acerca dos procedimentos e riscos e assinaram o termo de consentimento informado. Todos os procedimentos foram previamente apreciados pelo Comitê de Ética em Pesquisa local para estudos com seres humanos.

4.2. Desenho experimental

Os voluntários realizaram duas visitas ao laboratório, sendo: 1) coleta do DNA, medidas antropométricas e teste progressivo até a exaustão (TPE), para identificação dos limiares ventilatórios e do $\dot{V}O_{2\max}$; 2) dois testes de cargas constantes (TCC) para determinação da EC. Todos os testes foram realizados na mesma hora do dia, com a temperatura constante (20-24°C) e duas horas após a última refeição. Os participantes foram instruídos a não realizarem exercícios exaustivos 48 h antes dos testes, bem como a não consumirem suplementos alimentares durante o período experimental.

4.3. Teste Progressivo até a exaustão voluntária

O teste progressivo até exaustão voluntária (TPE) que tem como objetivo determinar o $\dot{V}O_{2\max}$ e os limiares ventilatórios foi realizado em uma esteira rolante (Inbrasport®, Porto Alegre, Brasil). Após três minutos de aquecimento na intensidade de 8 km/h, foi aumentado em 1 km/h a cada minuto a velocidade da esteira rolante até incapacidade do voluntário em se exercitar na velocidade selecionada. Ao decorrer do teste, as trocas gasosas foram mensuradas respiração a respiração por um analisador de gases estacionário (CortexMetamax 3B, CortexBiophysik, Leipzig, Germany) e os valores convertidos para médias a cada 30 segundos. O equipamento foi calibrado conforme indicações e especificações contidas no manual do fabricante. A frequência cardíaca máxima foi mensurada por um monitor cardíaco (Polar®Beat, Kemple, Finland) acoplado ao analisador de gases e definida como o maior valor obtido ao final do teste.

O $\dot{V}O_{2\max}$ foi determinado como o maior valor de $\dot{V}O_2$ atingido ao final do TPE (BASSET & HOWLEY 1997). O LV e PCR foram determinados visualmente por dois

avaliadores experientes, existindo discordância entre avaliadores foi solicitada opinião de um terceiro, através dos seguintes critérios: para determinação do LV: a) quebra de linearidade da relação de $VE/\dot{V}O_2$; b) aumento na fração expirada de oxigênio (FeO_2); para determinação do PCR: a) aumento no equivalente ventilatório de CO_2 ($VE/\dot{V}CO_2$); b) queda na fração expirada de $FeCO_2$ (MEYER et al., 2005).

4.4. Teste de cargas constantes

Durante o teste de EC as trocas gasosas e a frequência cardíaca serão mensuradas de forma similar ao teste progressivo até a exaustão. A EC foi determinada pela média do $\dot{V}O_2$ nos trinta segundos finais do exercício realizado na esteira ergométrica. Após três minutos de aquecimento na velocidade de 8 km.h^{-1} , os sujeitos serão submetidos a 6 minutos de exercício nas velocidades de 10 km.h^{-1} e 12 km.h^{-1} , com intervalo de 6 minutos entre as velocidades. Esse tempo de intervalo foi determinado após estudo piloto realizado em nosso laboratório, sendo identificado como um período adequado para que o consumo de oxigênio retorne para valores próximos ao basal.

4.5. Versão curta do questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ_{CURTA})

No intuito de selecionar um grupo homogêneo de sujeitos fisicamente ativos, o nível de aptidão física dos participantes foi classificado utilizando o questionário internacional de Atividade física em sua versão curta (IPAQ_{CURTA}). De forma similar ao estudo de Fogelholm et al. (2006), os participantes preencheram o IPAQ_{CURTA} em uma sala reservada, após uma detalhada descrição do questionário. No intuito de esclarecer eventuais dúvidas dos participantes, um assistente acompanhou o preenchimento do questionário. O nível de Atividade Física (AF) foi classificado como baixo, moderado ou alto de acordo com as especificações internacionais (<http://www.ipaq.ki.se/scoring.htm>). O equivalente metabólico total (MET_{TOTAL}) foi calculado, assumindo-se os equivalentes metabólicos (METs) de 3,3, 4,0 e 8,0 METs para caminhada, atividade moderada e vigorosa, respectivamente (Fogelholm et al. 2006).

4.6. Medidas antropométricas

As medidas antropométricas foram realizadas de acordo com os procedimentos descritos por Norton e Olds (1996). Os sujeitos foram pesados em balança eletrônica com escala de

aproximação de 0.1 kg. A estatura foi mensurada com o uso de um estadiômetro, com aproximação de 0.1 cm. Foram aferidas nove dobras cutâneas (tricipital, bíceps, subescapular, axilar média, supra ilíaca, torácica, abdominal, coxa e perna) com o uso de um compasso de dobras Harpenden (West Sussex, UK), com aproximação de 0.2 mm. As nove dobras cutâneas serão obtidas do lado direito do corpo de forma rotacional, e foi utilizado o valor mediano para a análise dos dados. Quando a diferença entre esses três valores foi maior que 10%, foi realizado uma quarta medida. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo pesquisador. A densidade corporal foi calculada através da equação de Jackson e Pollock (1984) e o percentual de gordura foi estimado pela equação de Brozek et al. (1963).

4.7. Extração de DNA e genotipagem

A coleta e extração do DNA foi realizada por meio da coleta de células da mucosa bucal através de enxágue com NaCl 0,9%. As amostras após a coleta foram armazenadas a -20° C até o momento da purificação. A extração do DNA foi realizada utilizando-se o reagente proteinase K. O DNA foi então precipitado por meio de isopropanol e isolado por centrifugação. Após quantificação no espectrofotômetro NanoDrop (ND 2000), o DNA teve sua concentração ajustada para 30 ng/μL e então armazenado a -20° C.

A genotipagem dos participantes para o polimorfismo do gene ECA foi realizada por PCR-real time (Polymerase Chain Reaction). Foram desenhados 3 primers semelhantes aos descritos por Evans et al. (1994). O reagente Platinum SYBR green (Life Technologies®) foi utilizado para amplificação do alelo de inserção ou deleção do gene da ECA. Nessa reação uma quantidade de DNA genômico (0,5 μl) foi adicionada a um tubo contendo: 20 μl do reagente SYBR green, 350 nmole primer ACE-1 (5'-CATCCTTTCTCCCATTTCTC-3'), 700 nmole primer ACE-2 (5'-TGGGATTACAGGCGTGATACAG-3') 350 nmole do primer ACE-3 (5'-ATTCAGAGCTGGAATAAAATT-3') e totalizando dessa forma um volume final de 40μl. A amplificação e detecção foram realizadas através do software Roto-Gene 6000 Series Software 1.7®, sendo a reação de PCR realizada nas seguintes condições: 95° por 10 minutos, 40 ciclos a 95°C por 15 segundos e 55°C por 1 minuto. Após os 40 ciclos, as amostras serão submetidas a uma curva de dissociação aquecendo-se a reação de 60°C até 95°C com aumentos de temperatura ocorrendo lentamente. A fluorescência do SYBR green foi quantificada de forma contínua por toda curva de dissociação. Com isso, igualmente descrito por Lin et al. (2001), o alelo I apresentou um pico de dissociação em uma temperatura mais

baixa (aproximadamente 73C°), por sua vez o alelo D deverá ter um pico de dissociação maior (aproximadamente 76 C°) e por fim o indivíduos que apresentaram os dois alelos, apresentaram os dois picos de dissociação.

4.8. Análises estatísticas

A normalidade dos dados foi verificada através do teste Kolmogorov-Smirnov e todas as variáveis apresentaram distribuição normal. Os resultados foram reportados como média e desvios padrão ($\pm$ DP). O teste de qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para verificar se a distribuição dos genótipos atingia o equilíbrio de Hardy-Weinberg. A frequência dos genótipos foi similar ao constato na literatura para indivíduos caucasianos (WILLIAMS et al. 2000). Para comparar os efeitos dos genótipos da ECA nos valores de cada variável cardiorrespiratória associada com a aptidão aeróbia foi utilizado uma análise de variância de um caminho (ANOVA). Todas as análises foram realizadas utilizando o software SpSS (version 13.0; Chicago, IL) e nível de significância foi estabelecido de $\alpha = 0,05$.

Com intuito de calcular a probabilidade de relevância prática (benéfico, trivial ou prejudicial) da influência dos genótipos sobre os valores das variáveis fisiológicas, foi utilizado o modelo apresentado por Hopkins et al. (2009). Dessa forma, a chance de um real efeito prático da foi determinada qualitativamente utilizando as seguintes classificações: <1% quase certamente não, 1-5% muito improvável, 5-25% improvável 25-75% possível, 75-95% benéfico, 95-99 muito provável e >99% quase certo. Caso a chance de ter um efeito benéfico ou prejudicial for maior do que 5 %, esse efeito será classificado como não claro (HOPKINS et al. 2009).

5. RESULTADOS

5.1. Distribuição dos genótipos e caracterização da amostra

A distribuição dos genótipos apresentou os seguintes valores percentuais: II = 21,3 %; ID = 51,3 % e DD = 27,4 %. De acordo com o teste de *qui-quadrado*, essa distribuição, atingiu o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Além disso, a frequência dos genótipos no presente estudo é similar a de outros trabalhos (HANKINEN et al. 2000; WILLIAMS et al. 2005).

As características antropométricas, o IPAQ e os valores das variáveis fisiológicas associadas com a aptidão aeróbia são apresentadas na tabela 1. Todos os valores das variáveis associadas com a aptidão aeróbia apresentaram distribuição normal dos dados ($\dot{V}O_2$ máx: $p = 0,557$; LV: $p = 0,568$ PCR: $p = 0,570$; $EC_{10km/h}$: $p = 0,576$; $EC_{12km/h}$: $p = 0,547$), de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Tabela 1. Características antropométricas, nível de atividade física e valores das variáveis fisiológicas associadas com a aptidão aeróbia (n= 150).

	Media $\pm$ Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	25,6 $\pm$ 3,9	18	35
Massa corporal (kg)	76,6 $\pm$ 9,3	56,6	101,3
Estatura (cm)	175,7 $\pm$ 14,4	162	191
Gordura Corporal (%)	13,5 $\pm$ 3,9	5,9	25,1
IPAQ (score)	1305 $\pm$ 134	1165	1478
$\dot{V}O_2$ máx (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	47,8 $\pm$ 5,6	36,1	67,4
LV (km/h)	10,6 $\pm$ 1,0	8	12
PCR (km/h)	13,6 $\pm$ 1,4	11	18
$EC_{10km/h}$ (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	36,5 $\pm$ 3,0	29,5	43,3
$EC_{12km/h}$ (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	42,2 $\pm$ 3,4	33,2	53,3

Dados são apresentados em media $\pm$ desvio padrão. $\dot{V}O_2$ máx: consume máximo de oxigênio; LV: velocidade correspondente ao limiar ventilatório; RCT: velocidade correspondente ao ponto de compensação respiratório; $EC_{10km/h}$: consumo de oxigênio na velocidade de 10 km/h;

$EC_{12km/h}$: consumo de oxigênio na velocidade de 12 km/h.

5.2. Comparação dos valores das variáveis associadas com a aptidão aeróbia entre os genótipos da ECA.

Com objetivo de analisar a associação entre os valores das variáveis relacionadas com a aptidão aeróbia e os genótipos do polimorfismo da ECA, a amostra foi dividida de acordo com os genótipos e comparadas as médias dos valores de cada uma das variáveis. Sendo assim, a seguir serão apresentados os dados da análise de variância bem como os resultados do cálculo da significância prática.

5.2.1 Influência dos genótipos da ECA para os valores do $\dot{V}O_2$ máx

Os voluntários foram divididos utilizando como base os genótipos e foram comparados os valores do $\dot{V}O_2$ máx. Apesar dos valores do grupo II serem maiores do que os demais, a análise de variância não apresentou diferença significativa $p = 0,086$ (figura 1).

Figura 1. Comparação dos valores do consumo máximo de oxigênio entre os genótipos da ECA (DD = 47,66 ± 5,24 ml.kg⁻¹.min⁻¹; ID = 47,06 ± 5,73 ml.kg⁻¹.min⁻¹ e II = 49,65 ± 5,38 ml.kg⁻¹.min⁻¹).

5.2.2. Influência dos genótipos da ECA para os valores do LV

A comparação entre os genótipos Utilizando os valores da intensidade na qual se atingia o LV são apresentados na figura 2. A análise comparativa não apresentou diferença significativa ($p = 0,864$) entre as velocidades na qual se atingia o LV.

Figura 2. Comparação da velocidade na qual se atingia o Limiar ventilatório entre os genótipos da ECA (DD = 10,58 ± 1,07 km/h; ID = 10,54 ± 0,89 km/h e II = 10,65 ± 1,03 km/h).

5.2.3. Influencia dos genótipos da ECA para os valores do PCR

Ao que diz respeito a intensidade na qual atingiu o PCR (ponto de compensação respiratório), os valores das médias dos três grupos é apresentado na figura 3. O teste de comparação entre as médias dos grupos não constatou diferença significativa ($p = 0,490$) (figura 3).

Figura 3. Comparação da velocidade na qual se atingia o Ponto de compensação respiratório entre os genótipos da ECA (DD = 13,68 ± 1,34 km/h; ID = 13,53 ± 1,48 km/h e II = 13,87 ± 1,12 km/h).

5.2.4. Influência dos genótipos da ECA para os valores da $EC_{10\text{km/h}}$ e $EC_{12\text{km/h}}$.

Ao comparar os valores mensurados da $EC_{10\text{km/h}}$ entre os grupos, constatou-se os seguintes resultados: ($p = 0,708$) (figura 4). De forma semelhante os valores da $EC_{12\text{km/h}}$ foram comparados apresentando os seguintes resultados: ($p = 0,303$) (gráfico 5). De maneira conjunta, não foi observada diferença significativa nos valores das médias entre os genótipos para a $EC_{10\text{km/h}}$ e $EC_{12\text{km/h}}$.

Figura 4. Comparação dos valores da Economia de corrida determinada na velocidade estável de 10 km/h entre os genótipos da ECA (DD = 36,69 ± 2,59 ml.kg⁻¹.min⁻¹; ID = 36,45 ± 3,04 ml.kg⁻¹.min⁻¹ e II = 36,89 ± 3,77 ml.kg⁻¹.min⁻¹).

Figura 5. Comparação dos valores da Economia de corrida determinada na velocidade estável de 12 km/h entre os genótipos da ECA ($DD = 42,45 \pm 2,90 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$; $ID = 41,92 \pm 3,61 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e $II = 43,03 \pm 3,68 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

5.2.5 Calculo da relevância pratica.

Com intuito de calcular a relevância prática dos genótipos sobre os valores das variáveis correlatas a aptidão aeróbia e, foram calculados utilizando a metodologia apresentada por Hopkins et al. (2009). Constatou que somente a comparação entre os valores do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ dos genótipos II e DD apresentaram um provável efeito benéfico para os maiores valores no genótipo II (tabela 2). Todas as demais comparações não apresentaram efeito benéfico ou moderado.

Tabela 2. Comparativo da relevância prática e classificação qualitativa da influência dos genótipos II x DD para as variáveis correlatas a aptidão aeróbia.

	Benéfico (%)	Trivial (%)	Prejudicial (%)	
$\dot{V}O_{2\text{máx}}$	88	9	3	Provável - Benéfico
LV	0	96	3	Provável - Trivial
PCR	15	81	1	Provável - Trivial
$EC_{10\text{km/h}}$	26	47	27	Possível - Trivial
$EC_{12\text{km/h}}$	46	43	11	Possível – Não Claro

Tabela 3. Comparativo da relevância prática e classificação qualitativa da influência dos genótipos ID x DD para as variáveis correlatas a aptidão aeróbia.

	Benéfico (%)	Trivial (%)	Prejudicial (%)	
$\dot{V}O_{2\text{máx}}$	16	32	52	Possível - Não claro
LV	0	99	1	Muito Provável - Trivial
PCR	1	89	10	Provável - Trivial
EC _{10km/h}	10	62	28	Possível - Trivial
EC _{12km/h}	09	51	40	Possível - Trivial

Tabela 4. Comparativo da relevância prática e classificação qualitativa da influência dos genótipos ID x II para as variáveis correlatas a aptidão aeróbia.

	Benéfico (%)	Trivial (%)	Prejudicial (%)	
$\dot{V}O_{2\text{máx}}$	16	32	52	Possível - Não claro
LV	0	96	3	Muito Provável - Trivial
PCR	0	72	28	Possível - Trivial
EC _{10km/h}	0	72	28	Possível - Trivial
EC _{12km/h}	18	48	34	Possível - Trivial

6. DISCUSSÃO

Tem sido demonstrado que fatores genéticos, como o polimorfismo de gene humano da ECA estão associados com a aptidão aeróbia (PUTHCHEARY et al. 2011; EYNON et al. 2011). Esses trabalhos constataram que o genótipo II desse polimorfismo apresentava maior frequência em atletas de modalidades altamente dependentes do metabolismo aeróbio (GAYGAY et al. 1998; GINEVICINE et al. 2001), bem como apresentam uma associação com variáveis importantes para a aptidão aeróbia (HAGBER et al. 1998; WILLIANS et al. 2000). Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo analisar a associação entre os genótipos do polimorfismo da ECA e variáveis fisiológicas tradicionalmente associadas com a aptidão aeróbia durante a corrida. Foi estabelecido como hipótese inicial que o genótipo II apresentaria melhores valores das variáveis fisiológicas importantes para aptidão aeróbia. No presente trabalho se constatou uma tendência de o genótipo II apresentar maiores valores do $\dot{V}O_2\text{máx}$ em comparação com os outros genótipos. Entretanto, ao que diz respeito às variáveis submáximas, não foram constatadas diferenças significativas entre os genótipos.

Estudos prévios sugeriram que os valores do $\dot{V}O_2\text{máx}$ podem ser fortemente influenciados por fatores hereditários (BOUCHARD et al. 2000), demonstrando que até 50% do valor de $\dot{V}O_2\text{máx}$ pode ser determinado pelo componente genético (TIMMONS et al. 2011). Posteriormente, alguns trabalhos constataram que modificações no DNA, tal como o polimorfismo da ECA, também poderiam estar influenciando os valores do $\dot{V}O_2\text{máx}$ (HAGBERG et al. 1998; MONTGOMERY et al. 1998; ZHANG et al. 2003). Os genótipos da ECA apresentam uma importante relação com o controle pressórico (TAVARES et al. 2000), em particular com a regulação da permeabilidade e do tônus dos vasos periféricos (ZHANG et al. 2005). Teoricamente, isso proporcionaria uma maior facilidade no aporte de oxigênio durante a realização do exercício físico e, consequentemente, valores mais elevados do $\dot{V}O_2\text{máx}$ (WILLIANS et al. 2005). Essa importante relação entre o $\dot{V}O_2\text{máx}$ e os genótipos da ECA, mais precisamente o genótipo II, foi sugerida inicialmente por Hagberg et al. (1998). Esses autores identificaram diferenças entre os valores do $\dot{V}O_2\text{máx}$ em voluntárias com diferentes genótipos da ECA (II = $33,4 \pm 7,6 \text{ mL.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; DD = $27,1 \pm 5,8 \text{ mL.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ e ID = $30,1 \pm 8,5 \text{ mL.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; $p < 0,05$). Acredita-se que o genótipo II apresenta uma menor concentração de ECA circulante, o que resulta em uma maior quantidade de fatores associados com a vasodilatação como, por exemplo, a bradicinina e óxido nítrico (WOODS et al. 2000). Como resultado, ocorre uma diferença na resistência periférica, como evidenciado

por Hagberg et al. (1998) através de diferenças entre os valores da diferença arteriovenosa ($II = 16,5 \pm 2,0 \text{ ml.dL}^{-1}$; $DD = 14,4 \pm 1,2 \text{ ml.dL}^{-1}$ e $ID = 15,4 \pm 1,6 \text{ ml.dL}^{-1}$; $p < 0,05$). Essa diferença entre os valores do $\dot{V}O_2\text{máx}$ dos genótipos da ECA também foi constatada por Almeida et al. (2012) ($II = 54,2 \pm 0,9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$; $DD = 45,8 \pm 1,8 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e $ID = 52,2 \pm 0,8 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$; $p < 0,05$), apresentando também como um fator determinante para essa diferença, o maior aporte de oxigênio para a musculatura em atividade que esse genótipo pode influenciar. De maneira conjunta, esses fatores estariam contribuindo para um maior aporte de oxigênio e consequentemente resultariam nas diferenças nos valores do $\dot{V}O_2\text{máx}$ entre os genótipos.

Entretanto, estudos como de Rankinem et al. (2000), Day et al. (2007) e Gomez-Galego et al. (2009), apresentam resultados diferentes dos supracitados, haja vista que eles não identificaram associação entre o genótipo II da ECA e os valores do $\dot{V}O_2\text{máx}$ (RANKIENM et al. 2000; DAY et al. 2007), ou ainda constatando maiores valores do $\dot{V}O_2\text{máx}$ para indivíduos DD (GOMEZ-GALEGO et al. 2009). No entanto, de maneira conjunta esses estudos supracitados mensuraram o $\dot{V}O_2\text{máx}$ no exercício realizado em cicloergômetro, o que pode estar influenciando nos resultados. Sabe-se que durante o teste em cicloergômetro, há uma maior contração muscular nos membros inferiores (BJKER et al. 2002), a qual pode influenciar o fluxo sanguíneo durante o teste (STØREN et al. 2008). Dessa forma, como a principal diferença ocasionada pelos genótipos seria associada com permeabilidade periférica e a vaso dilatação (WOODS et al. 2000; HAGBERG et al. 1998), realizar o teste nesse ergômetro pode estar interferindo nos resultados das variáveis mensuradas e consequentemente na associação com os genótipos. Sendo assim, compreendendo essa possível limitação o presente estudo buscou mensurar o $\dot{V}O_2\text{máx}$ durante a corrida em esteira. Constatou-se que uma tendência do grupo com o genótipo II possuir maiores valores de $\dot{V}O_2\text{máx}$ ($49,65 \pm 5,38 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) do que o genótipo DD ($47,66 \pm 5,24 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e ID ($47,06 \pm 5,73 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) ($p = 0,086$). Além disso, observou-se uma influência de significância prática (tabela 2). De forma conjunta, esses resultados sugerem que há uma tendência de indivíduos com genótipo II a terem valores maiores do $\dot{V}O_2\text{máx}$, sendo proveniente principalmente da maior facilidade no aporte de oxigênio para a realização da atividade.

Estudos mais recentes têm constatado que a ação ECA ocorre em diferentes tecidos

além do complexo renal, como por exemplo, o músculo esquelético (VAUGHAN et al. 2013; THOMIS et al. 2004). Por esse motivo, diversas pesquisas têm apresentado também um papel importante dos genótipos da ECA em componentes associados ao músculo esquelético e ao metabolismo energético (VAUGHAN et al. 2013; GOMEZ-GALEGO et al. 2009; ZHANG et al. 2003; ZHANG et al. 2005; WILLIANS et al. 2000; RANKINEN et al. 2000). Essas pesquisas têm evidenciado que há diferenças na quantidade de enzimas importantes para o metabolismo de glicose e de lipídios (VAUGHAN et al. 2013), na concentração de lactato sanguíneo durante esforço (RANKINEN et al. 2000), na quantidade de um tipo específico de fibras musculares (ZHANG et al. 2003) e também na quantidade de capilares por fibra muscular (ZHANG et al. 2005). Essas diferenças poderiam estar influenciando os valores de variáveis submáximas como, por exemplo, o LV, PCR e EC (GOMEZ-GALEGO et al. 2009; GHOSH et al. 2009; WILLIANS et al. 2000). Willians et al. (2000) constataram diferenças entre o delta de eficiência após período de 9 semanas de treinamento, no cicloergômetro entre os indivíduos com os genótipos II, ID e DD, sugerindo que indivíduos II apresentaram melhores ganhos no delta do que comparados com os genótipos ID e DD ($p < 0,05$). Também analisando variáveis submáximas, Goh et al. (2009) constataram que indivíduos com o genótipo II apresentaram valores maiores do consumo de oxigênio no qual se atingia o PCR do que comparado com os demais genótipos ($p = 0,037$).

De forma conjunta, os estudos têm demonstrado uma tendência de que indivíduos com genótipo II, como estando mais predispostos a melhores valores de variáveis submáximas correlatas a aptidão aeróbia (WILLIANS et al. 2000; GHOSH et al. 2009). Apesar desses resultados, há também estudos demonstrando resultados contrários. Por exemplo, Rankinen et al. (2000) observaram que, após um período de 20 semanas de treinamento aeróbio, os indivíduos com genótipo DD apresentaram menores concentrações de lactato sanguíneo em teste submáximo comparado com os indivíduos II e ID. Resultados similares também foram observados por Gomez-Galego et al. (2009), no qual constataram valores maiores de potência na qual se atingia o LV e PCR para os ciclistas com o genótipo DD do que ciclistas II e ID ($p < 0,05$). Entretanto, esses estudos que demonstram melhores valores das variáveis submáximas apresentam uma similaridade, sendo que em sua maioria foi realizado em cicloergômetro. Isso é especialmente importante, haja vista que durante o exercício em cicloergômetro há uma tendência de que indivíduos com maiores valores de força muscular, muito comum em indivíduos DD, podem apresentar melhores resultados. Acredita-se que o

desempenho em testes realizados nesse ergômetro é altamente influenciado por fatores musculares, incluindo a força muscular e a resistência à fadiga periférica (BJKER et al. 2002; ABRANTES et al. 2012).

Dessa forma, o presente estudo teve como um de seus objetivos analisar a influência dos genótipos da ECA sobre os valores das variáveis submáximas associadas com a aptidão aeróbia, a saber, LV, PCR e EC em duas intensidades submáximas, durante a corrida. Para tanto, a amostra foi inicialmente dividida de acordo com os genótipos, em um segundo momento foi comparado os valores de cada variável submáxima por grupo. A análise de variância não apresentou diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos, bem como a análise de relevância prática não apresentou tendência de efeito benéfico. Coletivamente esses resultados sugerem a influência do polimorfismo da ECA parece não ser sensível o suficiente para modificar os valores das variáveis submáximas. Contudo, estudos mais recentes tem demonstrado uma tendência de que os efeitos da interação genótipo da ECA sobre o fenótipo poder ser mais bem constatada após um período de treinamento (VAUGHAN et al. 2013). No entanto, mais pesquisas devem ser realizadas para replicar esses resultados e corroborar o presente achado.

7. LIMITAÇÕES

Faz-se necessário apresentar as possíveis limitações do presente estudo. Primeiramente, a amostra do presente estudo é composta por indivíduos fisicamente ativos evidenciados por meio do questionário IPAQ- versão curta. Isso pode implicar em voluntários com menores valores das variáveis correlatas a aptidão aeróbia, do que os resultados de outros estudos apresentados previamente na literatura (MONTGOMERY et al. 1998; GOMEZ-GALEGO et al. 2009). Segundo, o presente estudo foi realizado com uma amostra relativamente menor do que os estudos tradicionais de genética e esporte (BOUCHARD et al. 1998). No entanto, é importante destacar que nesse estudo a qualidade (medias diretas do consumo de oxigênio) e quantidade de variáveis analisadas superam em grande parte os estudos existentes com essa temática.

8. CONCLUSÃO

Com base nos achados e nas limitações, o presente estudo constatou uma tendência de indivíduos que contem o genótipo II da ECA a apresentarem valores mais elevados para o consumo máximo de oxigênio determinado durante a corrida em esteira. Essa tendência não foi evidenciada quando comparado os valores de variáveis submáximas como o LV, PCR e a EC. Esses resultados apresentam a seguinte sugestão, que possivelmente os efeitos da baixa concentração de ECA em indivíduos com o genótipo II estaria influenciando positivamente para uma melhor extração de oxigênio durante a corrida, contribuindo para maiores valores do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$. Paralelamente sugerem também que os efeitos dos genótipos da ECA sobre variáveis submáximas podem não ser efetivos o suficiente para interferir no estado inicial de indivíduos fisicamente ativos durante a corrida.

9. BIBLIOGRAFIA

ABRANTES C, SAMPAIO J, REIS V, SOUSA N, DUARTE J. Physiological responses to treadmill and cycle exercise. **Int J Sports Med**, 2012, v.33, n.1, p.26-30.

ALMEIDA J, et al. A Influência do Genótipo da ECA sobre a Aptidão Cardiorrespiratória de jovens do sexo masculino moderadamente ativos. **Arq Bras Cardiol**, 2012, v.98, n.4, p. 315-320.

ASH GI, et al. No association between ACE gene variation and endurance athlete status in Ethiopians. **Med Sci Sports Exerc**, 2011, v.43, n.4, p.590-7.

ASTRAND PO, SALTIN B. Maximal oxygen uptake and heart rate in various types of muscular activity. **J Appl Physiol**, 1961,v.16, p.977-81.

BASSETT, D.R. JR, HOWLEY. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 2000, v.32, n. 1, p.70-8, 2000.

BASSETT DR Jr, HOWLEY ET. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints. **Med Sci Sports Exerc**, 1997, v.29, n.5, p.591-603.

BIJKER K.E, De GROOT G, HOLLANDER AP. Differences in leg muscle activity during running and cycling in humans. **Eur J Appl Physiol**, 2002, v.87, n.6, p.556-61.

BOSCO, C., et al. Relationship between the efficiency of muscular work during jumping and the energetics of running. **European Journal Applied Physiology and Occupational Physiology**, 1987, v.56, n.2, p.138-43, 1987.

BOSQUET, L. LEGER L. LEGROS, P. Methods to determine aerobic endurance. **Sports Med**, 2002, v.32, n.11, p.675-700.

BOUCHARD C., et al. Familial aggregation of VO₂(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. **J Appl Physiol (1985)**, 1999, v.87, n.3, p.1003-8.

BOUCHARD C, et al.Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. **J Appl Physiol (1985)**, 2000, v.88, n.2, p.551-9.

BRAY MS, et al.The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. **Med Sci Sports Exerc**, 2009, v.41, n.1, p.35-73.

BROZEK, J. et al. Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 26, n. 110, p. 113-140, 1963.

BUENO et al. Relação entre o polimorfismo da ECA e a aptidão aeróbia. **Acta Bras Mov**, 2013, v.3, n.2, p.43-57.

COLLINS. M, et al. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. . **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.36, n.8, p.134-1320,

2004.

CONLEY, D.L., KRAHENBUHL, G.S. Running economy and distance running performance of highly trained athletes. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 12(5), 357-360, 1980.

COSTILL, D.L. Muscle fiber composition and enzyme activities of elite distance runners. **Medicine and Science Sports**, 8(2), 96-100, 1976.

COYLE, E.F. Integration of the physiological factors determining endurance performance ability. **Exercise and Sport Science Review**, 23, 25-63, 1995.

DANIELS, J., DANIELLS, N. Running economy of elite male and elite female runners. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 24(4), 483-489, 1992.

DAY SH, GOHLKE P, WILLIAMS AG. No correlation between circulating ACE activity and VO2max in women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 99, p.11-13, 2007.

DENADAI, B.S. Limiar anaeróbio: considerações fisiológicas e metodológicas. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, 1(2), 74-88, 1995, 1995.

DUBOUCAUD H, et al. Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 2000, v.278, n.4, p.E571-9.

EYNON N, et al. The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes. **PLoS One**, 2012, v.7, n.8, p.e43132.

FLETCHER. JR, ESAU. SP, MACINTOSH. BR. Economy of running: beyond the measurement of oxygen uptake. **J Appl Physiol**, v.107, n.6, p.1918-1922, 2009.

FOGELHOLM M, et al. International Physical Activity Questionnaire: Validity against fitness. **Med Sci Sports Exerc**, 2006, v.38, n.4, p.753-60.

FOLLAND J, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. **Exp Physiol**, 2000 v.85, n.5, p.575-9.

FOSTER. C, LUCIA. A. Running economy: the forgotten factor in elite performance. **Sports Med**, v.37, n.4-5, p.316-9, 2007.

GASKILL. SE, et al. Familial resemblance in ventilatory threshold: the HERITAGE Family Study. **Med Sci Sports Exerc**, v.33, n.11, p.1832-1840, 2001.

GASTIN, P.B. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. **Sports Medicine**, 31(10), 725-741, 2001.

GAYAGAY. G, et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele-the role of genes in athletic performance. **Hum Genet**, v.103, p.28-50, 1998.

GOH KP, et al. The relationship between ACE gene ID polymorphism and aerobic capacity in Asian rugby players. **Singapore Med J**, 2009, v.50, n.10, p.997-1003.

GINEVIČIENĖ V, et al. Genetic variation of the human ACE and ACTN3 genes and their association with functional muscle properties in Lithuanian elite athletes. **Medicina (Kaunas)**. 2011, n.47, v.5, p.284-90.

GOLLNICK, PD. et al. Effect of training on enzyme activity and fiber composition of human skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v.34, n.1, p.107-111, 1973.

GOMEZ-GALLEGO. F, et al. Endurance performance: genes or gene combinations? **International Journal Sports Medicine**, v.30, p.66-72, 2009.

GONZÁLEZ-HARO, C. Maximal fat oxidation rate and cross-over point with respect to lactate thresholds do not have good agreement. **Int J Sports Med**, v.32, n.5, p.379-85, 2011.

GRANT S, CRAIG I, WILSON J, AITCHISON T. The relationship between 3 km running performance and selected physiological variables. **J Sports Sci**, v.15, n.4, p. 403-10, 1997.

HAGBERG, JM. et al. ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. **Journal of Applied Physiology**, v.92, p.1083-1088, 2002.

HELGERUD, J., STØREN, O., HOFF, J. Are there differences in running economy at different velocities for well-trained distance runners? **European Applied Physiology**, 2010, v.108, n.6, p. 099-105.

HILL, A.V., LONG, C.H.N., LUPTON, H. Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilisation of oxygen: parts VII–VIII. **Proc Royal Soc Bri** 1924;97:155–76.

HOLLOSZY JO, COYLE EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. **J Appl Physiol**, v.56, n.4, p. 831-8, 1984.

HOPKINS WG, MARSHALL SW, BATTERHAM AM, HANIN J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. **Med Sci Sports Exerc**, 2009, v.41, n.1, p.3-13.

JACKSON, A.S.; POLLOCK, M.L. Generalized equations for predicting body density in men. **British Journal of Nutrition**, v. 40, n. 3, p. 497-504, 1978.

JONES AM. A five year physiological case study of an Olympic runner. **Br J Sports Med**, 1998, v.32, n.1, p.39-43.

JONES AM, CARTER H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. **Sports Med**, v.29, n.6, p.373-86, 2000.

LIN, M.H. et al. Real-time PCR for rapid genotyping of angiotensin-converting enzyme

insertion/deletion polymorphism. **Clin Biochem.** v. 34, n.8, p.661-6, 2001.

LORTIE G, et al. Responses of maximal aerobic power and capacity to aerobic training. **Int J Sports Med**, 1984, v.5, n.5, p.232-6.

MARGARIA, R., EDWARDS, H.T., DILL, D.B. The possible mechanism of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. **Am. J. Physiol.**, v.106, p.689-714, 1933.

MEYER T, LUCÍA A, EARNEST CP, KINDERMANN W. A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. **Int J Sports Med**, v.26, 26 Suppl 1:S38-48, 2005.

MIDGLEY, AW; MCNAUGHTON, LR; WILKINSON, M. Is there an optimal training intensity for enhancing the maximal oxygen uptake of distance runners?: empirical research findings, current opinions, physiological rationale and practical recommendations. **Sports Med**, v.36, n.2, p.117-132, 2006.

MONTGOMERY, HE. et al. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. **Lancet**, v.13, n.253, p.541-5, 1999.

MONTGOMERY, HE. et al. Human gene for physical performance. **Nature**, v.393, p.212, 1998.

MONTGOMERY HE, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. **Circulation**, 1997, n.96, v.3, p.741-7.

MYBURGH, KH. What makes an endurance athlete world-class? Not simply a physiological conundrum. **Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol**, v.136, n.1, p.171-190, 2003.

MYERSON. S, et al. Human angiotensin enzyme gene and endurance performance. **Journal of Applied Physiology**, v.87, p.1313-1316, 1999.

NAZAROV, IB. et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. **European Journal of human genetic**, v.9, n.10, p.797-801, 2001.

NOAKES TD, MYBURGH KH, SCHALL R. Peak treadmill running velocity during the VO2 max test predicts running performance. **J Sports Sci**, v.8, n.1, p.35-45, 1990.

NORTON, K.; OLDS, T. **Antropometrica**. Sidney: Southwood Press, 1996

ORYSIAK J, et al. The association between ace gene variation and aerobic capacity in winter endurance disciplines. **Biol Sport**, 2013, v.30, n.4, p.249-53.

PESCATELLO L.S, et al. ACE ID genotype and the muscle strength and size response to unilateral resistance training. **Med Sci Sports Exerc**, 2006, v.38, n.6, p.1074-81.

PUTHUCHEARY, Z. et al. The ACE gene and human performance: 12 years on. **Sports**

Medicine, v.41, p.433-448, 2011.

RABADÁN M, et al. Physiological determinants of speciality of elite middle- and long-distance runners. **J Sports Sci**, v.29, n.9, p.975-82, 2011.

RANKINEN, T. et al. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. **Journal of Applied Physiology**, v.88, p.1571-1575, 2000.

EH, R. J. R.; RIBEIRO, J. P. Potência Anaeróbica Alática Em Indivíduos Treinados e Não Treinados. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**. 1980, v. 26, p. 18-25.

RIBEIRO, J. (1995). Limiares metabólicos e ventilatórios durante o exercício. Aspectos fisiológicos e metabólicos. Physiological and methodological aspects. **Arquivos brasileiros de Cardiologia**, 1995, v.64, n.2, p.171-181.

RIGAT, B. et al. A insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene account for half the variance of serum enzyme levels. **Journal of Clinical Investigation**, v.86, p.1343-1346, 1990.

ROBINSON S, EDWARDS HT, DILL DB. New records in human power. **Science**, v.85, p.409-410, 1937.

ROTH, SM. et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2011. **Med Sci Sports Exerc**, v.44, n.5, p.809-817, 2012.

SCANAVI D, et al. Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes. **European Journal Human Genetic** 2002;10:576-7

SALTIN, B., ASTRAND, P.O. Maximal oxygen uptake in athletes. **Journal of Applied Physiology**, 23(33), 353-358, 1967.

SAUNDERS PU, PYNE DB, TELFORD RD, HAWLEY JA. Factors affecting running economy in trained distance runners. **Sports Med**, v.34, n.7, p.465-485, 2004.

SAYED-TABATABAEI, FA, et al. ACE polymorphism. **Circulation Research**, v.98, p.1123-1133, 1996.

SCANAVI D, et al. Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes. **European Journal Human Genetic** 2002;10:576-7

SIMON, J. et al. Lactate accumulation relative to the anaerobic and respiratory compensation thresholds. **J Appl Physiol**, v.54, n.1, p.13-17, 1983.

SJÖDIN B, JACOBS I. Onset of blood lactate accumulation and marathon running performance. **Int J Sports Med**, v.2, n.1, p.23-26, 1981.

SJÖDIN B, SVEDENHAG J. Applied physiology of marathon running. **Sports Med**, v.2, n.2, p.83-99, 1985.

SLATTERY KM, et al. Physiological determinants of three-kilometer running performance in experienced triathletes. **J Strength Cond Res**, v.20, n.1, p. 47-52, 2006.

STØREN O, HELGERUD J, STØA EM, HOFF J. Maximal strength training improves running economy in distance runners. **Med Sci Sports Exerc**, 2008, v.40, n.6, p.1087-92.

SVEDAHL K, MACINTOSH BR. Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement. **Can J Appl Physiol**, v.28, n.2, p.299-323, 2003.

TAVARES, A. Polimorfismo dos genes do sistema renina angiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares. **Rev Bras Hipertens**, 2000, v.3, p.237-242.

THOMIS M.A, et al. Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. **Eur J Appl Physiol**, 2004, v.92, n.3, p.267-74.

TIMMONS J. A, et al. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. **J Appl Physiol (1985)**, 2010, v.108, n.6, p.1487-96.

TOBINA T, et al. A. Association between that angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endurance running speed in Japanese runners. **Journal Physiology Science**, 2010, v.60, p.325-30.

TUCKER R, COLLINS M. What makes champions? A review of the relative contribution of genes and training to sporting success. **Br J Sports Med**, 2012, v.46, n.8, p.555-61.

VAUGHAN D, et al. The angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism alters the response of muscle energy supply lines to exercise. **Eur J Appl Physiol**, 2013, v.113, n.7, p.1719-29.

WASSERMAN, K., MCLORY, M.B. Detecting the threshold of anaerobic metabolism. **American Journal of Cardiology**, 1964, v.44, p.884-852.

WASSERMAN K, WHIPP BJ, KOYL SN, BEAVER WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. **J Appl Physiol**, 1973, n.35, v.2, p.236-43.

WELLS GD, NORRIS SR. Assessment of physiological capacities of elite athletes & respiratory limitations to exercise performance. **Paediatr Respir Rev**, 2009, v.10, n.3, p.91-8.

WILLIAMS A.G, et al. ACE gene and muscle performance. **Nature**, 2000, v.1, p.403:614

WILLIAMS A.G, et al. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. **J Appl Physiol (1985)**, 2004, v.96, n.3, p.938-42.

WILLIAMS A.G, et al. Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. **Med Sci Sports Exerc**, 2005, v.37, n.6, p.944-8.

WOODS DR, HUMPHRIES SE, MONTGOMERY HE. The ACE I/D polymorphism and

human physical performance. **Trends in Endocrinology in Metabolism**, 2000, v.11, p.416-20.

WOODS DR, et al. The serum angiotensin-converting enzyme and angiotensin II response to altered posture and exercise and influence of ACE genotype. **European Journal of Applied Physiology**, 2003, v.91, p.2-3.

YANG N, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. **Am J Hum Genet**. 2003, v.73, n.3, p.627-31.

ZHANG T, et al. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. **Clinical Genetic**, 2003, v.62, p.139-144.

ZHANG B, et al. Histochemical characteristics of soleus muscle in angiotensin-converting enzyme gene knockout mice. **Hypertens Res**, 2005, v.28, n.8, p.681-8.